

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2024.06.11

中医药治疗类风湿关节炎临床研究结局 指标文献研究*

宋梦歌, 姜泉, 韩曼, 姚传辉, 张富渊, 赵雪琦, 巩勋, 夏聪敏
(中国中医科学院广安门医院风湿病科, 北京 100053)

摘要:[目的] 分析中医药治疗类风湿关节炎临床试验的结局指标,为构建类风湿关节炎临床试验的核心指标集奠定基础。[方法] 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(WANFANG DATA)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普数据库(VIP)、PubMed、The Cochrane Library 和 EMBASE 数据库,收集中医药治疗类风湿关节炎的临床研究,检索时限设定为2020年。由两名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取。[结果] 纳入69项研究(随机对照试验56项,非随机同期对照研究3项,病例对照研究9项,自身前后对照研究1项),共计4077例患者,37个(类)结局指标。单篇文章使用指标数量差异大,为3~29个,平均为11个。使用频数排前10位的指标依次为:红细胞沉降率(73.91%)、C-反应蛋白(71.01%)、有效率(71.01%)、类风湿因子(66.67%)、不良反应(60.87%)、28个关节疾病活动度(DAS28)评分(46.38%)、视觉模拟评分法(VAS)评分(40.58%)、关节压痛数(40.58%)、晨僵持续时间(40.58%)、肿胀关节数(39.13%)。以指标功能属性为依据进行分类,所纳入研究指标域的设置比例由高到低依次为理化检测(92.75%)、疾病整体评价(91.30%)、症状/体征(73.91%)、安全性事件(60.87%)、中医病证(34.78%)、生活质量(4.35%),未涉及经济学评估及远期预后。[结论] 类风湿关节炎临床试验的结局指标存在差异大、不规范、缺乏中医特色指标、缺乏远期预后与经济学评价等共性问题,亟需建立类风湿关节炎核心指标和中医药特色指标。

关键词: 中医药; 类风湿关节炎; 结局指标; 核心指标集

中图分类号: R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2024)06-0735-09

类风湿关节炎(RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的高致残性自身免疫病^[1],流行病学调查显示中国大陆地区发病率为0.42%,总患病人群约500万^[2],随着病程的延长,残疾及功能受限发生率升高,病程5~15年时致残率超40.0%、≥15年时超60.0%^[3],严重影响患者的生活质量、生理功能、社会功能和心理功能,并给患者及其家庭乃至社会造成巨大的经济负担^[4-6]。目前,临床上治疗类风湿性关节炎的药物主要包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素、免疫调节剂等,但长期使用易产生恶心、胃肠

道不适、肝损伤等不良反应^[7]。

中医药是治疗RA的重要手段,中西医结合是中国临床实践中治疗RA的常用方案。大量研究表明,使用中医药可以提高治疗效果、降低疾病活动度、改善患者症状/体征,提高生活质量^[8-10]。但是中医药临床试验循证证据的质量评价级别普遍不高,其中一个重要原因是疗效评价指标不公认、不合理。不科学的临床疗效评价指标设置不仅降低了单个临床研究的价值,也导致同类结果不能合并和比较分析,产生研究浪费等问题^[11-12]。

核心结局指标集(COS)是同一医疗保健领域的所有临床试验都应测量和报告最小的指标集合^[13],研制COS是解决中医药治疗类风湿关节炎临床试验中指标问题的重要途径。本研究通过抽样分析中医药治疗类风湿关节炎临床试验,收集相关结局指标,分析存在的问题,为核心指标集的建立奠定基础^[14]。

1 资料与方法

1.1 文献检索 在中国期刊全文数据库(CNKI)、万

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(82230121);中华中医药学会团体标准(20211246-BZ-CACM);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01503)。

作者简介:宋梦歌(1993-),女,博士研究生在读,住院医师,主要研究方向为中医药治疗风湿免疫病的临床与基础研究。

通讯作者:姜泉, E-mail: doctorjq@126.com。

引用格式:宋梦歌,姜泉,韩曼,等. 中医药治疗类风湿关节炎临床研究结局指标文献研究[J]. 天津中医药, 2024, 41(6): 735-743.

方数据知识服务平台(WANFANG DATA)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普数据库(VIP)、PubMed、The Cochrane Library 和 EMBase 数据库 7 个数据库中,采取年度抽样的方法以 2020 年 1—12 月发表的文献为限定条件,检索中医药治疗类风湿关节炎的临床试验研究。检索采用主题词与自由词相结合的方式,中文检索词包括:类风湿关节炎、类风湿性关节炎、类风湿、痹证、历节、尪痹、临床试验、临床观察、临床研究、临床评价、临床调查、随机对照试验;英文检索词包括:Rheumatoid arthritis, Arthralgia syndrome, Lijie, clinical trial, randomized controlled trial。为了避免漏检,未对中医药干预进行限定。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准

1)研究类型:临床研究均可,包括随机对照试验(RCT)、假随机分组(Pseudo-randomization)对照试验、病例对照研究等。2)研究对象:明确诊断为类风湿关节炎的成人患者。3)干预措施:中医药相关治疗,包括口服中成药、汤剂、艾灸、针刺。4)结局指标:文献中报告的所有评价指标。5)发表期刊:属于北京大学图书馆中文核心期刊,中国科技核心期刊,南京大学中文社会科学引文索引(CSSCI)来源期刊,中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)文献。

1.2.2 排除标准

排除基础实验研究、综述、学位论文、会议论文以及重复发表的文献。

1.3 文献筛选与数据提取

将检索得到的研究题录导入 NoteExpress3.2.0 文献管理软件,运用自动查重功能并结合手工进行查重,通过阅读标题和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究,余下研究阅读全文后进行判断。设计 Excel 表格进行资料提取,提取内容包括:1)研究的基本信息,包括标题、第一作者、发表杂志、作者单位等。2)研究对象的基线特征,参与研究的例数、年龄、性别、病程、中医证候等。3)研究的干预措施,包括用药的名称、剂量、疗程等。4)研究的结局指标,结局指标名称、测量工具、测量时点等。2 名研究者根据纳入和排除标准进行文献筛选,并进行结果交叉核对,如有分歧通过讨论或请第三方协助解决。

1.4 指标分类与数据分析

参照中国临床试验核心指标集研究中心发布的核心指标集研制技术规范^[12]中的指标域,结合类风湿关节炎疾病特点,以指标功能属性为依据,将结局指标分为疾病整体评

价、中医病证、症状/体征、理化检测、生活质量、远期预后、安全性事件、经济学评估 8 个域进行归类。采用描述性分析方法,对指标进行频数统计与应用率计算。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检共获得 2 959 篇文献,过去重及根据纳入、排除标准筛选,最终纳入 69 篇研究,其中 RCT 56 篇,非随机同期对照研究 3 项,病例对照研究 9 项,自身前后对照研究 1 项,共计 6 441 例患者。文献筛选流程及结果见图 1、表 1。

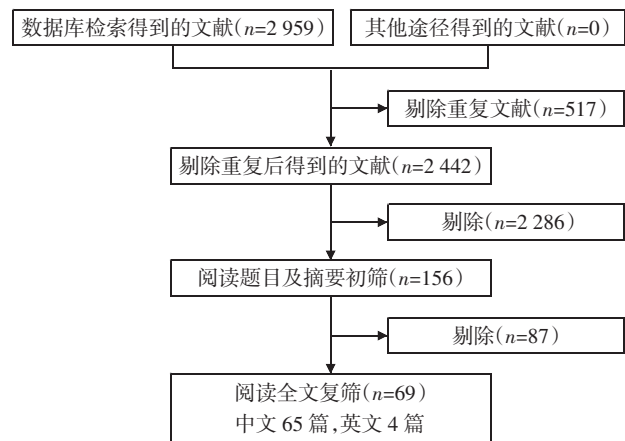


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Literature screening flow chart

表 1 纳入文献的干预措施频数

Tab.1 Frequency of interventions included in the included literature

干预措施	频数 (项)	干预措施	频数 (项)
中药汤剂	26	悬灸	1
中成药	20	蜂针	1
院内制剂	7	中医定向透药疗法	1
针刺	2	中药汤剂+中医外用院内制剂	1
艾灸	3	中药汤剂+外洗	1
温针灸	2	中药汤剂+针灸	1
中药汤剂+艾灸	2	推拿+中药熏蒸	1

2.2 结局指标

2.2.1 指标应用频数

纳入研究共采用 37 个(类)结局指标,见表 2。单篇文章使用指标数量为 3~29 个,平均为 10.68 个。应用率排前 10 位的指标依次为:血沉(ESR,73.91%)、C-反应蛋白(CRP,71.01%)、有效率(71.01%)、类风湿因子(RF,66.67%)、不良反应(60.87%)、28 个疾病活动度评分(DAS28,46.38%)、视觉模拟评分法(VAS)评分(40.58%)、关

表2 纳入文献的结局指标频数

Tab.2 Frequency of outcome indicators in the included literature

排序	结局指标名称	频数(项)	应用率(%)	排序	结局指标名称	频数(项)	应用率(%)
1	外周血生化检查	64	92.75	20	Sharp 评分	2	2.90
2	疼痛	51	73.91	21	SDAI	1	1.45
3	有效率(Effective rate)	49	71.01	22	CDAI	1	1.45
4	不良反应	42	60.87	23	GAD	1	1.45
5	肿胀	41	59.42	24	Oswestry 功能障碍指数量表	1	1.45
6	僵硬/晨僵	35	50.72	25	关节功能障碍分级标准	1	1.45
7	DAS28	32	46.38	26	中国类风湿关节炎患者报告的疾病活动度指数量表(CPRI-RA) ^[15]	1	1.45
8	安全性分析	29	42.03	27	RADAI	1	1.45
9	中医证候疗效评分	24	34.78	28	类风湿性关节炎生命质量量表 ^[16]	1	1.45
10	ACR20/50/70	12	17.39	29	SF-36 生活质量评分	1	1.45
11	HAQ	10	14.49	30	GQOL-74 生活质量综合评定问卷	1	1.45
12	关节活动/屈伸不利	10	14.49	31	Lysholm 评分	1	1.45
13	△DAS28	6	8.70	32	20 m 步行时间	1	1.45
14	握力	6	8.70	33	7 关节超声(US7)半定量评分	1	1.45
15	PGV	4	5.80	34	RAMRIS 评分	1	1.45
16	PhGV	4	5.80	35	滑膜厚度 Walther 氏诊断标准	1	1.45
17	关节滑液生化检查	3	4.35	36	滑膜血流 Szkudlarek M 半定量评分	1	1.45
18	WOMAC 评分	2	2.90	37	关节腔积液最大深度半定量法	1	1.45
19	膝关节活动度	2	2.90				

注:本表对测量工具差异性过大的结局指标进行了归类统计,如:有效率、疼痛评分、外周血生化检查、安全性分析等,其具体测量工具于后文分别表述;而对于量表则直接呈现其排名和占比。DAS28,28个关节疾病活动度评分;ACR20/50/70,美国风湿病学会风湿关节炎20%、50%、70%改善率标准;HAQ,健康评估问卷评分;△DAS28,DAS28的改善值,减少0.6代表适度改善,减少1.2代表重大改善;PGV,患者对自身病情的总体评估;PhGV,医师对患者病情的总体评分;WOMAC,西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数;SDAI,简化的疾病活动度指数;CDAI,临床疾病活动指数;GAD,疾病整体评估;CPRI-RA,中国类风湿关节炎患者报告的疾病活动度指数量表;RADAI,类风湿关节炎活动度指数;RAMRIS,类风湿磁共振成像评分系统。下同。

节压痛数(40.58%)、晨僵持续时间(40.58%)、肿胀关节数(39.13%)。

2.2.2 指标域 以指标功能属性为依据进行分类,所纳入研究的指标域设置由高到低依次为理化检测64项(92.75%)、疾病整体评价63项(91.30%)、症状/体征51项(73.91%)、安全性事件42项(60.87%)、中医病证24项(34.78%)、生活质量3项(4.35%),未涉及经济学评估及远期预后。所纳入研究覆盖指标域分类的数目由一到六分别为2项(2.90%)、8项(11.59%)、20项(28.99%)、24项(34.78%)、14项(20.29%)、1项(1.45%)。指标域组合方式有22种,应用率排名由高到低依次为疾病整体评价+症状/体征+理化检测+中医病证+安全性事件(17.39%),疾病整体评价+症状/体征+理化检测+安全性事件(15.94%),疾病整体评价+症状/体征+理化检测(14.49%),疾病整体评价+症状/体征+理化检测+安全性事件、疾病整体评价+症状/体征+

理化检测+中医病证、疾病整体评价+理化检测(均为7.25%)。

2.3 测量工具

2.3.1 疾病整体评价 63项(91.30%)研究设置了疾病整体评价指标,测量工具应用率以有效率(77.77%)、DAS28(50.79%)、ACR20/50/70(19.05%)为主,具体应用频数见表3。其中,有效率的判定标准不一,其制定主要参考《中药新药临床研究指导原则》^[17]、《中医病证诊断疗效标准》^[18],共59.18%,其测量内容以症状体征+实验室指标(28.57%)、症状体征+关节功能+实验室指标(16.33%)为多,其最终疗效判定标准的界定以显效/有效/无效(51.02%)、痊愈/显效/有效/无效(34.69%)为主,有效的划分标准多以改善≥30%(38.78%)和程度描述(26.53%)界定。具体的有效率参照标准见表4,有效率测量内容见表5,有效率评价界定标准见表6。

2.3.2 中医病证 24项(34.78%)项研究设置了中

表3 疾病整体评价层面的结局指标频数

Tab.3 Frequency of outcome indicators in the terms of overall disease assessment

排序	结局指标名称	频数(项)	应用率(%)
1	有效率	49	77.77
2	DAS28	32	50.79
3	ACR20/50/70	12	19.05
4	△DAS28	6	9.52
5	PGV	4	6.35
6	PhGV	4	6.35
7	SDAI	1	1.59
8	CDAI	1	1.59
9	GAD	1	1.59
10	RADAI	1	1.59
11	中国类风湿关节炎患者报告的疾病活动度指数量表(CPRI-RA)	1	1.59

表4 有效率的测量工具频数表(n=49)

Tab.4 Frequency of measurement tools in terms of efficiency(n=49)

参照标准	疗效结局评判标准	频数(项)	应用率(%)
《中药新药临床研究指导原则》		23	46.94
	以证候疗效判定标准分4个等级	9	18.37
	以证候疗效判定标准分3个等级	3	6.12
	以疾病疗效判定标准分4个等级	3	6.12
	以疾病疗效判定标准分3个等级	4	8.16
	以主要指标疗效判定分等级	3	6.12
	联合 DAS28 评分	1	2.04
《中医病证诊断疗效标准》		6	12.24
	以证候/症状积分分4个等级	2	4.08
	以证候/症状积分分3个等级	1	2.04
	以症状体征描述分4个等级	1	2.04
	以症状体征描述分3个等级	1	2.04
	联合 ESR、CRP 数值	1	2.04
EULAR 反应性标准		3	6.12
	以△DAS28 数值分3个等级	2	4.08
	以 DAS28 下降 50%、0%为界	1	2.04
ACR 反应性评估标准		2	4.08
	以 ACR20/50/70 标准分4个等级	2	4.08
其他制定依据		8	16.33
	ACR-RA 诊断标准	2	4.08
	2010 类风湿关节炎诊断及治疗指南	2	4.08
	2004 类风湿关节炎诊治指南	1	2.04
	2014 类风湿关节炎患者的慢病管理专家共识	1	2.04
	西药(新药)治疗风湿性疾病药物的临床研究指导原则	1	2.04
	《类风湿关节炎》	1	2.04
未明确报告参考标准		7	14.29

注 EULAR, 欧洲抗风湿病联盟; ACR, 美国风湿病学会。

表5 有效率的测量内容频数表(n=49)

Tab.5 Frequency of the measured content in terms of efficiency(n=49)

疗效结局测量内容	频数(项)	应用率(%)
症状体征+关节功能+实验室指标	8	16.33
实验室指标: ESR+CRP+RF	2	4.08
实验室指标: ESR+CRP	1	2.04
实验室指标: ESR+RF	2	4.08
实验室指标: ESR	1	2.04
实验室指标: RF	1	2.04
实验室指标: 未明确	1	2.04
症状体征+实验室指标	14	28.57
实验室指标: ESR+CRP+RF	1	2.04
实验室指标: ESR+CRP	7	14.29
实验室指标: CRP+TNF-α	1	2.04
实验室指标: CRP	1	2.04
实验室指标: 未明确	4	8.16
DAS28	4	8.16
△DAS28	3	6.12
DAS28+症状体征+ESR+RF	1	2.04
其他	16	32.65
症状体征+关节功能	6	12.24
症状体征+关节功能+舌脉	1	2.04
症状体征	7	14.29
症状体征+X线	1	2.04
实验室指标: ESR+CRP	1	2.04
未详述	7	14.29

医病证评价指标,其评分标准的设定 14 项参考《中药新药临床研究指导原则》^[17]拟定,4 项参考《中医病证诊断疗效标准》^[18]拟定,6 项未提及拟定参考。其中,14 项研究对评价内容和积分方式未详述,5 项研究以症状程度分 4 档积分,3 项研究以主症、次症分别区分程度积分,2 项研究以症状、舌象、脉象分程度积分,详见表 7。对 13 项详细报告测量内容的研究整理显示,关节疼痛、肿胀、晨僵、屈伸不利是评价频次最高的指标,详见表 8。评价报告方式上,17 项研究报告为中医证候积分,7 项研究转化报告为有效率。

2.3.3 症状/体征 51 项(73.91%)研究设置了症状/体征评价指标,其评价维度应用率依次为疼痛(100.00%)、肿胀(80.39%)、僵硬/晨僵(68.63%)、关节活动(45.10%),各维度测量工具及应用率见表 9。

2.3.4 理化检测 64 项(92.75%)研究设置了外周血生化检查评价指标,应用率排名前 5 的依次为 ESR(79.69%)、CRP(76.56%)、RF(42.86%)、肿瘤坏死因

表6 有效率的评价界定标准(n=49)

Tab.6 Definition standard in terms of efficiency(n=49)

有效率评价界定标准	频数(项)	应用率(%)
痊愈/显效/有效/无效	17	34.69
≥95%/≥70%/≥30%/<30%	7	14.29
≥95%/≥75%/≥30%/<30%	1	2.04
≥95%/≥75%/≥35%/<35%	1	2.04
程度描述	6	12.24
未详述	2	4.08
显效、进步、有效、无效	5	10.20
≥75%/≥50%/≥30%/<30%	5	10.20
显效、有效、微效/改善、无效	2	4.08
≥75%/≥50%/≥30%/<30%	1	2.04
程度描述	1	2.04
显效/有效/无效	25	51.02
≥70%/≥30%/<30%	2	4.08
≥75%/≥30%/<30%	3	6.12
≥90%/≥30%/<30%	1	2.04
≥70%/≥40%/<40%	1	2.04
≥70%/≥50%/<50%	1	2.04
≥75%/≥50%/<50%	1	2.04
≥80%/≥50%/<50%	4	8.16
DAS28≥50%/>0%/ =0%	1	2.04
△DAS28≥1.2/0.6-1.2/<0.6	2	4.08
ACR70/ACR50、ACR20/未达标	2	4.08
程度描述	6	12.24
未详述	1	2.04

表7 中医证候的测量工具频数表(n=24)

Tab.7 Frequency of measurement tools in terms of traditional Chinese medicine syndrome(n=24)

中医证候测量方式	频数(项)	应用率(%)
报告中医证候积分	17	70.83
以症状程度分别记0/2/4/6分	4	16.67
以症状程度分别记0/3/6/9分	1	4.17
以症状+舌象程度分别记0/1/2/3分+脉象0/1分	2	8.33
以主症程度分别记0/2/4/6分+次症0/1/2/3分	3	12.50
未详述	7	29.17
报告为有效率	7	29.17
未详述	7	29.17

子-α(TNF-α, 28.13%)、白细胞介素6(IL-6, 25.00%), 详见表10。3项(4.35%)研究设置了关节滑液生化检查评价指标, 包含IL类、TNF-α、RF、CRP、抗CCP、前列腺素E2(PGE2), 见表11。6项(8.70%)研究设置了相关检查评价指标测量, 包含腕关节超声、7关节超声-US7半定量评分、X线-

表8 中医证候的测量内容频数表(n=13)

Tab.8 Frequency of the measured content in terms of traditional Chinese medicine syndrome(n=13)

疗效结局 测量内容	频数 (项)	应用率 (%)	疗效结局 测量内容	频数 (项)	应用率 (%)
主症/症状	13	100.00	次症	3	23.08
关节疼痛	12	92.31	发热	2	15.38
关节肿胀	12	92.31	口渴或渴不欲饮	2	15.38
晨僵	11	84.62	关节皮色发红	1	7.69
屈伸不利	10	76.92	心烦	1	7.69
关节压痛	6	46.15	恶风寒	1	7.69
形寒肢冷	2	15.38	肢体沉重	1	7.69
关节/肢体冷痛	2	15.38	口淡不渴	1	7.69
关节发热	2	15.38	舌脉	2	15.38
畏寒喜暖	1	7.69	舌象	2	15.38
			脉象	2	15.38

sharp评分、核磁-RAMRIS评分、双能X线-骨密度检测, 见表12。

2.3.5 生活质量 3项(4.35%)研究设置了生活质量评价指标, 包含SF-36评分、生活质量综合评定问卷-74(GQOL-74)、类风湿性关节炎生命质量量表。

2.3.6 安全性事件 42项(60.87%)研究设置了安全性事件评价指标, 其中11项(26.19%)仅报告不良事件发生率, 29项(69.05%)研究设置了不良事件发生率及安全性分析, 2项(4.76%)研究未详述具体内容。安全性分析以肝功能(61.90%)、血常规(57.14%)、肾功能(52.38%)为多见。见表13。

2.4 疗效评价时点 57项(82.61%)研究选择在入组及疗程结束时点测量结局指标的情况, 12项(17.39%)研究在此基础上又选取了其他的测量时点报告: 其中2项研究在治疗过程中设置1次随访; 9项研究在治疗过程中设置了2次随访; 1项研究^[19]在治疗结束后9、21周设置了2次随访; 1项研究^[20]在治疗结束后4、8、12周设置了3次随访。指标域疗效评价设置情况见表14。

3 讨论

在对中医药治疗RA临床研究结局指标的分类整理过程中, 发现原始研究中采用的指标存在异质性大、规范性差及指标设置缺如的问题, 具体分析如下。

3.1 结局指标的异质性大 当前中医药RA疗效评价中, 结局指标测量和报告的差异较大。纳入研究中, 报告指标数最少的4项研究在文章中仅显示

表9 症状/体征的测量工具频数表($n=51$)Tab.9 Frequency of measurement tools in terms of Symptoms and physical signs($n=51$)

测量工具	频数(项)	应用率(%)
疼痛	51	100.00
VAS评分	28	54.90
关节压痛数	28	54.90
压痛程度评分	8	15.69
疼痛程度评分	4	7.84
压痛指数	4	7.84
疼痛指数	2	3.92
WOMAC疼痛	1	1.96
面部表情疼痛量表	1	1.96
止痛药(总用量+服用时间)	1	1.96
肿胀	41	80.39
肿胀关节数	27	52.94
肿胀程度评分	11	21.57
肿胀指数	5	9.80
僵硬/晨僵	35	68.63
晨僵持续时间	28	54.90
晨僵程度评分	7	13.73
WOMAC僵硬	1	1.96
关节功能	23	45.10
HAQ	10	19.61
关节活动/屈伸不利程度评分	8	15.69
握力	6	11.76
膝关节活动度	2	3.92
功能障碍关节数	1	1.96
WOMAC日常活动	1	1.96
WOMAC评分	1	1.96
Lysholm评分	1	1.96
Oswestry功能障碍指数量表	1	1.96
20 m步行时间测定	1	1.96
关节功能障碍分级标准	1	1.96

了3项,分别为有效率+IL-6+TNF- α ^[21]、有效率+RF+CRP^[22]、有效率+RF+ICMAM-1^[23]、RF+CRP+ESR^[24];最多的1项研究^[25]设置了29个结局指标,包括有效率,ACR20、ACR50、ACR70,DAS28评分,症状/体征(疼痛关节数、压痛关节数、肿胀关节数、功能障碍关节数、晨僵时间、双手握力),血清IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 、骨保护素(OPG)、RANKL、M-CSF、I型胶原氨基端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)含量,膝关节液RANKL、RANK、OPG蛋白的表达,左髌关节骨质BMD值,检测血液和尿液中Ca、P代谢指标;平均为10.68个,数量选择离散度较大。

纳入文献结局指标种类数37个(类),即便是以指标功能属性为依据,将结局指标按指标域进行归类后,69项研究最终也会有22种指标域组合方式之多。

3.2 结局指标的规范性差 当前中医药RA疗效评价中,规范性指标采用率欠佳。DAS28评分是国际学术界公认的评估RA疾病活动性的指标,其有明确的计算方法、相应的病情活动度分级和既定的临床疗效标准,即DAS28降低1.2以上为显著,DAS28降低在0.6和1.2之间为有效,DAS28降低在0.6以下或DAS28仍然在5.1以上为无效^[26-27]。在本研究显示其在中医药治疗RA的疗效评价中采用率刚过半,为50.79%,另一项国际公认指标ACR20/50/70采用率仅为19.05%,均低于有效率77.77%。然而有效率评价较为主观,可操作性差,在不同研究中的描述不一致。明确报告的有效率拟定参考标准有10种之多,而即便是采用同一标准的研究,对有效率的定义方法也不尽相同。如以《中药新药临床研究指导原则》为拟定参考标准的23项研究为例,对有效率的具体定义一部分采用证候疗效判定等级,一部分以疾病疗效判定等级,还有联合主要指标疗效或DAS28评分进行等级判定(详见表4)。另外,各研究对于同一等级症状的表述或痊愈、显效、有效、无效的数值划分界限的拟定都存在一定的差异(详见表6)。

当前中医药RA疗效评价中,指标报告缺乏规范性。一方面体现在未详述或引用评价的具体测量方法,如压痛程度评分、疼痛程度评分、肿胀程度评分等;另一方面体现在数据不完全报道,如某些研究仅报告DAS28总分而未报道关节疼痛数、关节肿胀数等涵盖指标,甚或仅依据DAS28总分降低值转化为有效率的等级资料进行报道,此类不完全报道将影响数据利用率,不利于同类文献比较/合并的二次研究。

3.3 结局指标设置存在缺如 当前中医药RA疗效评价中,以短期的替代指标为主,对骨破坏、致残率等远期疗效指标报告欠缺。同时,随访时点设置多于治疗中期和结束即刻,长期随访时点设置比例较低。

当前中医药RA疗效评价中,缺乏衡量中医证候变化的标准化结局指标。纳入研究显示中医病证评价指标主要参考《中药新药临床研究指导原则》和《中医病证诊断疗效标准》进行拟定,对明确表述具体

表 10 外周血生化检查的测量工具频数表(n=64)

Tab.10 Frequency of measurement tools in terms of biochemical examination of peripheral blood(n=64)

检测指标	频数(项)	应用率(%)	检测指标	频数(项)	应用率(%)
炎症相关指标	60	93.73	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3	4.69
ESR	51	79.69	CD3 ⁺	1	1.56
CRP	49	76.56	Th17	1	1.56
TNF-α	18	28.13	Tregs	1	1.56
hs-CRP	3	4.69	Th17/Tregs	1	1.56
补体 C3	1	1.56	骨代谢相关指标	3	4.69
淀粉样蛋白 A(SAA)	1	1.56	β-胶原降解产物(β-CTX)	2	3.13
RA 相关自身抗体	46	73.44	骨钙素(N-MID)	2	3.13
RF	46	73.44	I 型胶原氨基端前肽(PINP)	1	1.56
抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP)	10	15.63	血清骨钙素(BGP)	1	1.56
抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体(MCV)	1	1.56	骨特异性碱性磷酸酶(BAP)	1	1.56
白细胞介素 IL 类	23	35.94	25-(OH)VD	1	1.56
IL-6	16	25.00	血清钙(Ca)	1	1.56
IL-1β	7	10.94	血清磷(P)	1	1.56
IL-17	5	7.81	氧化应激相关	3	4.69
IL-10	3	4.69	超氧化物歧化酶(SOD)	3	4.69
IL-1	3	4.69	丙二醛(MDA)	2	3.13
IL-4	2	3.13	谷胱甘肽(GSH-Px)	1	1.56
IL-23	2	3.13	一氧化氮(NO)	1	1.56
IL-37	1	1.56	总抗氧化能力(T-AOC)	1	1.56
IL-12	1	1.56	活性氧(ROS)	1	1.56
免疫球蛋白	7	10.94	血液流变学及凝血相关	3	4.69
IgA	6	9.38	纤维蛋白原(FIB)	2	3.13
IgG	6	9.38	血浆黏度(PV)	1	1.56
IgM	5	7.81	红细胞压积(PCV)	1	1.56
IgE	1	1.56	D-二聚体(D-D)	2	3.13
基质金属蛋白酶 MMPs 相关	6	9.38	其他	4	6.25
MMP-3	6	9.38	血小板计数(PLT)	1	1.56
MMP-9	2	3.13	平均血小板体积(MPV)	1	1.56
MMP-1	1	1.56	血小板分布宽度(PDW)	1	1.56
TIMP-1	1	1.56	外周血中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)	1	1.56
T 细胞亚群相关	4	6.25	血小板/淋巴细胞比率(PLR)	1	1.56
CD4 ⁺	3	4.69	红细胞分布宽度(RDW)	1	1.56
CD8 ⁺	3	4.69			

表 11 关节滑液生化检查的测量工具频数表(n=3)

Tab.11 Frequency of measurement tools in terms of biochemical examination of synovial fluid(n=3)

检测指标	频数(项)	应用率(%)	检测指标	频数(项)	应用率(%)
IL 组	2	66.67	TNF-α	2	66.67
IL-1	1	33.33	RF	1	33.33
IL-1β	1	33.33	CRP	1	33.33
IL-6	1	33.33	ACCP	1	33.33
IL-10	1	33.33	前列腺素 E2(PGE2)	1	33.33

执行过程中研究进一步分析显示,其所评价的主症、次症、舌脉的具体条目及积分设定不尽相同。并且,中医风湿界已形成将 RA 分为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血两虚证、肝肾不足证、气阴两虚证 8 个证候的共识^[8],与上述两项标准有所区别,更加符合临床实际、更加标准化的公认的 RA 中医证候评价标准缺如。

4 小结

综上所述,中医药治疗类风湿关节炎临床试验

表 12 影像学检查的测量工具频数表(n=6)

Tab.12 Frequency of measurement tools in terms of imageological examination(n=6)

检测指标	频数(项)	应用率(%)	检测指标	频数(项)	应用率(%)
超声	3	50.00	舒张末期血流速度(EDV)	1	16.67
腕关节超声	2	33.33	血管阻力(RI)	1	16.67
关节滑膜厚度 Walther M 标准	1	16.67	7 关节超声:US7 半定量评分	1	16.67
滑膜血流分级 Szkudlarek M 标准	1	16.67	X 线:sharp 评分	2	33.33
关节腔积液半定量法	1	16.67	核磁:RAMRIS 评分	1	16.67
动脉血流收缩期峰值流速(PSV)	1	16.67	双能 X 线:骨密度检测	1	16.67

表 13 安全性事件的测量工具频数表(n=42)

Tab.13 Frequency of measurement tools in terms of security event(n=42)

疗效结局测量内容	频数(项)	应用率(%)
不良事件发生率	11	26.19
不良事件发生率+安全性分析	29	69.05
肝功能	26	61.90
血常规	24	57.14
肾功能	22	52.38
尿常规	11	26.19
生命体征(含心电图)	8	19.05
便常规	3	7.14
胸部 X 线	2	4.76
电解质	1	2.38
未详述	2	4.76

表 14 指标域的随访测量时点设置情况表

Tab.14 Setting of the follow-up time point of the indicator domain

时间节点	疾病整体评价	理化检测	症状体征	中医证候	生活质量	不良反应
治疗期间						
治疗 10 d 后	1	-	1	-	-	-
治疗 2 周后	2	3	3	1	-	-
治疗 3 周后	1	1	1	1	-	1
治疗 1 个月后	15	14	13	6	1	11
治疗 1.5 个月后	1	1	-	-	-	-
治疗 1.75 个月后	2	2	2	-	-	-
治疗 2 个月后	16	16	12	9	-	11
治疗 2.5 个月后	2	2	1	1	-	-
治疗 3 个月后	33	33	27	11	1	26
治疗 4 个月后	1	-	-	-	-	1
治疗 6 个月后	7	7	5	3	1	4
治疗 9 个月后	-	1	-	-	-	-
治疗结束后						
结束 4 周后	1	1	1	-	-	-
结束 8 周后	1	1	1	-	-	1
结束 9 周后	-	1	1	-	-	1
结束 12 周后	1	1	1	-	-	1
结束 21 周后	-	1	1	-	-	-

结局指标存在差异大、不规范、缺乏中医特色指标、缺乏远期预后与经济学评价等共性问题。建立可靠、客观、有说服力的中医药治疗类风湿关节炎临床研究结局评价体系十分重要,开展类风湿关节炎核心指标集及中医药特色指标探索工作极具科研和临床意义。

本研究也存在一定的局限性,仅纳入 2020 年的 RA 文献,样本的代表性有一定局限。下一步将扩大检索年限,纳入试验注册方案,开展问卷调查,按照核心指标集研制流程,开展相关研究。

参考文献:

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [2] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(3): 300-307.
- [3] 周云杉,王秀茹,安媛,等.全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J].中华风湿病学杂志,2013,17(8): 526-532.
- [4] RAHMAN M M, KHASRU M R, RAHMAN M A, et al. Quality of life assessment by SF-36 among the patients with rheumatoid arthritis[J]. Mymensingh Medical Journal, 2022, 31(3): 586-591.
- [5] NEJAT H, DIANE L, NIZAL S D, et al. National burden of rheumatoid arthritis in Canada 1990-2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. Journal of Rheumatology, 2021, 48(7): 1113.
- [6] DROSOS A A, PELECHAS E, KALTSOUNOUDIS E, et al. Therapeutic options and cost-effectiveness for rheumatoid arthritis treatment[J]. Current Rheumatology Reports, 2020, 22(8): 44.
- [7] 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4): 242-251.
- [8] 姜泉,王海隆,巩勋,等.类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J].中医杂志,2018,59(20): 1794-1800.
- [9] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南(2022 年)[J].中国中西医结合杂志,2023,43(3): 261-273.
- [10] 常岑,张润润,时一鸣,等.中医疗法治疗类风湿性关节炎的研究进展[J].中国中药杂志,2023,48(2): 329-335.
- [11] 张明妍,蔡慧姿,牛柏寒,等.中医药核心指标集研究中指标池构建相关影响因素分析[J].中国循证医学杂志,2021,21(4):

- 464-468.
- [12] 张明妍,张俊华,张伯礼,等.中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J].中华中医药杂志,2021,36(2):924-928.
- [13] 张明妍,李凯,蔡慧姿,等.临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J].中医杂志,2021,62(2):108-113.
- [14] 张俊华,李幼平,张伯礼,等.循证中医药研究:北京宣言[J].中国循证医学杂志,2020,20(8):869-870.
- [15] 韩曼,刘宏潇,唐晓娟,等.中国类风湿关节炎患者报告的临床结局量表专家共识[J].中医杂志,2018,59(10):897-900.
- [16] 姜林娣,季建林,王吉耀,等.类风湿关节炎生命质量量表的编制[J].中国行为医学科学,1999,8(1):9.
- [17] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:115-119.
- [18] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:46-48.
- [19] 聂智兴,韩大鹏,徐凯捷,等.中药熏蒸联合推拿手法治疗膝关节类风湿关节炎的临床疗效观察[J].医学综述,2020,26(7):1452-1456.
- [20] ZHOU Y M, LUO Y, YU Z Y, et al. Effectiveness of grain-sized moxibustion for rheumatoid arthritis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. European Journal of Integrative Medicine, 2020, 35: 101094.
- [21] 武占成,赵晶,贾微霞,等.二虫通络散治疗瘀痹阻型类风湿关节炎骨病变的临床疗效及对血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6的影响[J].河北中医,2020,42(5):696-699.
- [22] 袁咏,葛燕.白芍总苷联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床效果[J].河南医学研究,2020,29(12):2188-2189.
- [23] 马艳.加减独活寄生汤结合针灸在类风湿性关节炎患者中的应用效果[J].河南医学研究,2020,29(14):2638-2639.
- [24] 汪丽君,吴新平,俞美兰.补肾祛湿与涤痰化瘀法联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者血清CRP ESR RF水平的影响[J].基层医学论坛,2020,24(32):4684-4686.
- [25] 李平顺,王钢,周孟茹.基于RANKL-RANK-OPG环路探讨骨病愈康丸改善肝肾亏虚型类风湿关节炎患者骨破坏机制研究[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1603-1607.
- [26] FELSON D T, SMOLEN J S, WELLS G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. Arthritis & Rheumatism, 2011, 63(3):573-586.
- [27] FRANSEN J, VAN RIEL P L C M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria[J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2009, 35(4):745-757.

(收稿日期:2023-12-11)

(本文编辑:高杉,马英)

Literature study on outcome indicators of clinical trials of traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

SONG Mengge, JIANG Quan, HAN Man, YAO Chuanhui, ZHANG Fuyuan, ZHAO Xueqi, GONG Xun, XIA Congmin

(Department of Rheumatism, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: [Objective] To systematically analyze outcome measures in clinical trials of rheumatoid arthritis with intervention of traditional Chinese medicine (TCM), and to establish the basis for core outcome set (COS) of clinical trials of rheumatoid arthritis. [Methods] CNKI, WANFANG DATA, SinoMed, VIP, PubMed, Cochrane library and EMBASE databases were searched by computer, and the clinical trials of TCM for the treatment of rheumatoid arthritis were comprehensively collected. The retrieval time was set in 2020. Literature screened and data extraction were conducted independently by 2 researchers according to inclusion and exclusion criteria. [Results] The 69 studies were included, involving 56 randomized controlled trials (RCT), 3 non-RCTs, 9 case-control studies and 1 before-after study, with a total of 4 077 patients and 37 (class) outcome indicators. The number of outcome indicators in one of included RCTs varied from 3 to 29 with the average of 11. After frequency analysis, the top 10 rate of outcome indicators were erythrocyte sedimentation rate (ESR, 73.91%), C-reactive protein (CRP, 71.01%), effective rate (71.01%), rheumatoid factor (RF, 66.67%), adverse effects (60.87%), Disease Activity Score 28 (DAS28, 46.38%), visual analogue scale (VAS, 40.58%), tender joint count (TJC, 40.58%), morning stiffness duration (MSD, 40.58%), swollen joint count (SJC, 39.13%). Classified by the functional properties of the indicators, the setting rate of the indicator domains of the included studies were, in descending order, physical and chemical tests evaluation (92.75%), overall disease evaluation (91.30%), symptoms/signs evaluation (73.91%), safety events evaluation (60.87%), TCM disease evidence evaluation (34.78%), quality of life evaluation (4.35%), and no economics and long-term prognostic evaluation were involved. [Conclusion] There were some common problems about outcome indicators of clinical trials, such as heterogeneity, non-standardization and lack of TCM characteristics, long-term prognosis and economic evaluation. Therefore, it is urgent to establish COS-TCM characteristic indicator of rheumatoid arthritis.

Keyword: traditional Chinese medicine; rheumatoid arthritis; outcome measure; core outcome set